

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-104964

(43)Date of publication of application : 09.04.2003

(51)Int.Cl.

C07C323/56
A61K 31/192
A61K 31/195
A61K 31/415
A61K 31/4164
A61K 31/4174
A61K 31/44
A61K 31/4402
A61K 31/4406
A61K 31/47
A61K 31/495
A61P 35/00
A61P 43/00
C07D213/30
C07D213/65
C07D215/20
C07D215/36
C07D231/12
C07D233/60
C07D295/22

(21)Application number : 2001-301335

(71)Applicant : TAIHO YAKUHH KOGYO KK

(22)Date of filing : 28.09.2001

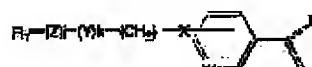
(72)Inventor : KITADE MAKOTO
NAGAI KENTARO
TERADA TADASHI
ASAO TETSUJI
SUGIMOTO YOSHIICHI
YAMADA YUJI

(54) NEW CARBOXYLIC ACID DERIVATIVE HAVING ACTIVITY FOR INHIBITING Cdc25 DEPHOSPHORYLATION ENZYME, AND MEDICINE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a new carboxylic acid derivative having activities for inhibiting a Cdc25 dephosphorylation enzyme, and further to provide a medicine containing the derivative.

SOLUTION: This carboxylic acid derivative is the one represented by general formula (I) [wherein, R¹ is a



hydrogen atom, a cycloalkyl group or the like; W is CH or N; X is an oxygen atom, a -OCH₂- group or a -NR₄- group (R₄ is a hydrogen atom, a lower alkyl group or the like); Y is a 1,4-piperazinyl group, a NHCHR₅CONH- group (R₅ is a hydrogen atom or a lower alkyl group which may have a functional group) or NH group; Z is a carbonyl group or a sulfonyl group; R₂ is an alkyl group, a phenyl group or the like; R₃ is a hydrogen atom or a lower alkyl group; j is 0 or 1; k is 0 or 1; l is an integer of 0-6; m is an integer of 1-10; and n is 0 or 1], or a pharmacologically acceptable salt thereof.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-104964

(P2003-104964A)

(43) 公開日 平成15年4月9日 (2003.4.9)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームト* (参考)
C 0 7 C 323/56		C 0 7 C 323/56	4 C 0 3 1
A 6 1 K 31/192		A 6 1 K 31/192	4 C 0 5 5
31/195		31/195	4 C 0 8 6
31/415		31/415	4 C 2 0 6
31/4164		31/4164	4 H 0 0 6
審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 24 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-301335(P2001-301335)

(22) 出願日 平成13年9月28日 (2001.9.28)

(71) 出願人 000207827

大興薬品工業株式会社

東京都千代田区神田錦町1-27

(72) 発明者 北出 誠

東京都大田区北千束3-34

(72) 発明者 長井 健太郎

東京都三鷹市上連雀1-15-3

(72) 発明者 寺田 忠史

埼玉県日高市武蔵台7-5-18

(74) 代理人 100065215

弁理士 三枝 英二 (外8名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 Cdc25脱リン酸化酵素阻害活性を有する新規カルボン酸誘導体及び医薬

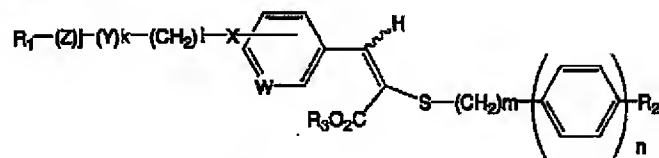
(57) 【要約】

【課題】 本発明は、Cdc25脱リン酸化酵素阻害活性を有する新規なカルボン酸誘導体及び該誘導体を含有する医薬を提供することを課題とする。

【解決手段】 本発明のカルボン酸誘導体は、一般式

(I)

【化1】



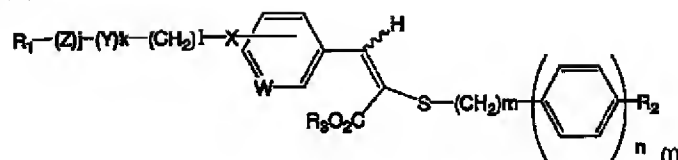
〔式中、R₁ は、水素原子、シクロアルキル基等を表す。Wは、CH又はNを表し、Xは、酸素原子、-OC H₂-基又は-NR₄-基 (R₄ は、水素原子、低級アルキル基等を表す) を表す。Yは、1, 4-ビペラジニル基、NHCHR₅ CONH-基 (R₅ は、水素原子又は官能基を有しても良い低級アルキル基を表す) 又はNH基を表し、Zは、カルボニル基又はスルホニル基を表

す。R₂ は、アルキル基、フェニル基等を表し、R₃ は、水素原子又は低級アルキル基を表す。j は、0又は1を表し、kは、0又は1を表し、lは0～6の整数を表し、mは1～10の整数を表し、nは0又は1を表す。〕で表されるカルボン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩である。

【特許請求の範囲】

【化1】

【請求項1】 下記一般式(1)



(1) [式中、 R_1 は、水素原子、シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、フェニルピラゾール基、イミダゾリル基又はキノリル基を表す。ここでフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、フェニルピラゾール基、イミダゾリル基及びキノリル基は、置換基を有していても良い。Wは、CH又はNを表し、Xは、酸素原子、 $-OCH_2-$ 基又は $-NR_4-$ 基(R_4 は、水素原子、低級アルキル基又は低級アルキル基を有していても良いアルキル基を表す)を表す。Yは、1, 4-ピペラジニル基、 $-NHCHR_5CONH-$ 基(R_5 は、水素原子又は官能基を有しても良い低級アルキル基を表す)又はNH基を表し、Zは、カルボニル基又はスルホニル基を表す。 R_2 は、アルキル基、フェニル基又は $-NR_6R_7$ 基(R_6 及び R_7 は、同一又は相異なって低級アルキル基を表す)を表し、 R_3 は、水素原子又は低級アルキル基を表す。jは、0又は1を表し、kは、0又は1を表し、lは0～6の整数を表し、mは1～10の整数を表し、nは0又は1を表す。]で表されるカルボン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】 請求項1に記載のカルボン酸誘導体及びその薬学的に許容される塩からなる群より選ばれた少なくとも1種と薬学的担体とを含有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項3】 請求項1に記載のカルボン酸誘導体及びその薬学的に許容される塩からなる群より選ばれた少なくとも1種を有効成分とする医薬。

【請求項4】 請求項1に記載のカルボン酸誘導体及びその薬学的に許容される塩からなる群より選ばれた少なくとも1種を有効成分とするCdc25脱リン酸化酵素阻害剤。

【請求項5】 請求項1に記載のカルボン酸誘導体及びその薬学的に許容される塩からなる群より選ばれた少なくとも1種を有効成分とする抗腫瘍剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、Cdc25脱リン酸化酵素阻害活性を有する新規なカルボン酸誘導体及び医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】タンパク質のリン酸化、脱リン酸化は、生体機能の重要な調節機構の一つである。

【0003】この内、リン酸化酵素を阻害する薬剤は、抗腫瘍剤として数多く報告されている。しかし、同じく

細胞増殖にとって必須な役割を果たしているタンパク質の脱リン酸化を阻害する有用な薬剤は、ほとんど報告されていない。

【0004】タンパク質の脱リン酸化は、リン酸化と同様に、タンパク質の働き、いわゆる「スイッチ」の役割をしており、生体内でのタンパク質の活性、不活性を制御していることが近年明らかになりつつある。タンパク質の脱リン酸化酵素の阻害は、抗腫瘍剤の新規ターゲットとして注目されている。

【0005】タンパク質の脱リン酸化酵素は、大きく2つのファミリーに分類される。すなわち、リン酸化セリン/スレオニン脱リン酸化酵素及びリン酸化チロシン脱リン酸化酵素である。最近、チロシン脱リン酸化酵素のサブファミリーでチロシン/スレオニン残基のデュアル脱リン酸化酵素が同定された(Cell 87,361,1996)。

【0006】デュアル脱リン酸化酵素のおもなものは、チロシン/スレオニン残基モチーフを同時に脱リン酸化するCdc25脱リン酸化酵素とチロシン/G,プロリン、又は、E/スレオニン残基モチーフを脱リン酸化するMAPキナーゼ脱リン酸化酵素等がある。特に、Cdc25脱リン酸化酵素は細胞周期進行の鍵となる酵素であり、動物細胞ではCdc25は異なる遺伝子にコードされた3つのホモログ、Cdc25A、Cdc25B及びCdc25Cがある。

【0007】Cdc25A及びCdc25Bは胃癌、乳癌、頭頸部癌、肺癌などで過剰発現しており、癌遺伝子としての性質も有しており、H-ras変異細胞やRb欠損細胞をトランスフォームすることや癌遺伝子mycの標的遺伝子であること等が報告されている(Cancer Res.57, 2366-2368, 1997; Jpn.J.Cancer Res.88, 947-952, 1997; J.Clin.Invest.106, 753-761, 2000; Nature, 382, 511-517, 1996参照)。

【0008】従ってCdc25を阻害する薬剤は癌細胞選択的に細胞周期を停止させる新しいタイプの抗癌剤となることが期待される。しかしながら、本標的に対する有用な阻害剤は知られていない。

【0009】セリン/スレオニン脱リン酸化酵素阻害剤としては、オカダ酸、マイクロシステイン、カリクレインAが報告されている(J.Biol.Chem.265,19401, 1990; Biochem.J.306,657,1995; J.Cancer Res. Clin. Oncol.116,609(1990); FEBS Lett.277,137,1990参照)。

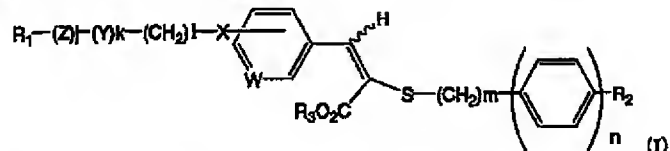
【0010】しかしながら、これら脱リン酸化酵素は、化学的に不安定である、化合物供給が困難である、細胞

膜透過性が低い等の問題があり、更に、その脱リン酸化酵素阻害活性も不十分である。

【0011】また、バナジル酸は、チロシン脱リン酸化酵素の非特異的阻害剤として公知であるが (Nature 35 9,644,1992; Proc.Nat.Acad.Sci. U.S.A. 93,3068, 1996; EMBO J. 15, 3621,1996; Biochem.Pharmacol.48,213 9,1994参照)、Cdc25脱リン酸化酵素の阻害作用は不十分である。

【0012】一方、天然物で細胞膜透過性の良好なダナシン、ジシオライドやRK-682、ペプチドアナログであるAcaa69,Acid9がCdc25デュアル脱リン酸化酵素阻害剤として報告されているが、化合物供給が困難であり、しかも該化合物の脱リン酸化酵素阻害活性も不十分である (Biochem. Pharmacol.48,2139,1994; J.Am.Chem.Soc.118,8759,1996; Tetrahedron Lett.37,8775,1996; Biochemistry 36,15965,1997)。

【0013】本発明化合物に類似したカルボン酸誘導体



【0018】(I) [式中、 R_1 は、水素原子、シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ビリジル基、フェニルピラゾール基、イミダゾリル基又はキノリル基を表す。ここでフェニル基、ナフチル基、ビリジル基、フェニルピラゾール基、イミダゾリル基及びキノリル基は、置換基を有していても良い。 W は、 CH 又は N を表し、 X は、酸素原子、 $-OCH_2-$ 基又は $-NR_4-$ 基 (R_4 は、水素原子、低級アルキル基又は低級アルキル基を有していても良いアラルキル基を表す)を表す。 Y は、1, 4-ピペラジニル基、 $-NHCHR_5CONH-$ 基 (R_5 は、水素原子又は官能基を有しても良い低級アルキル基を表す)又は NH 基を表し、 Z は、カルボニル基又はスルホニル基を表す。 R_2 は、アルキル基、フェニル基又は $-NR_6R_7$ 基 (R_6 及び R_7 は、同一又は相異なって低級アルキル基を表す)を表し、 R_3 は、水素原子又は低級アルキル基を表す。 j は、0又は1を表し、 k は、0又は1を表し、 l は0～6の整数を表し、 m は1～10の整数を表し、 n は0又は1を表す。]で表されるカルボン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩である。

【0019】2. 本発明は、上記1に記載のカルボン酸誘導体及びその薬学的に許容される塩からなる群より選ばれた少なくとも1種と薬学的担体とを含有することを特徴とする医薬組成物である。

【0020】3. 本発明は、上記1に記載のカルボン酸誘導体及びその薬学的に許容される塩からなる群より選ばれた少なくとも1種を有効成分とする医薬である。

【0021】4. 本発明は、上記1に記載のカルボン酸

としては、特公平7-5513号公報に記載の化合物が血糖低下剤として公知であるが、Cdc25脱リン酸化酵素阻害剤としては全く知られていない。

【0014】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、癌で活性の高いCdc25脱リン酸化酵素を阻害する活性を有する新規なカルボン酸誘導体を提供することを課題とする。

【0015】

【課題を解決するための手段】本発明者は、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、下記一般式

(I) で示される新規カルボン酸誘導体が優れたCdc25脱リン酸化酵素阻害活性を有していることを見出した。本発明は、このような知見に基づき完成されたものである。

【0016】1. 本発明は、下記一般式 (I)

【0017】

【化2】

誘導体及びその薬学的に許容される塩からなる群より選ばれた少なくとも1種を有効成分とするCdc25脱リン酸化酵素阻害剤である。

【0022】5. 本発明は、上記1に記載のカルボン酸誘導体及びその薬学的に許容される塩からなる群より選ばれた少なくとも1種を有効成分とする抗腫瘍剤である。

【0023】

【発明の実施の形態】カルボン酸誘導体

上記一般式 (I) 中、 R_1 で示されるシクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の炭素数3～6のシクロアルキル基が挙げられる。

【0024】上記一般式 (I) 中、 R_1 で示されるフェニル基、ナフチル基、ビリジル基、フェニルピラゾール基、イミダゾリル基及びキノリル基は、置換基を有していても良い。置換基としては、例えばハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、ニトロ基、アセチルアミノ基、脂肪族アシル基、 N -イミダゾリルメチル基、低級アルキル基を有するアミノ基等が挙げられる。これら置換基の置換基数は、1個～3個、好ましくは1個又は2個である。

【0025】ハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、好ましくは塩素原子である。ハロゲン原子は、モノ置換及びジ置換のいずれでも良い。

【0026】低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチ

ル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖状又は分枝状のアルキル基が挙げられ、好ましくはメチル、エチル又はtert-ブチル基である。

【0027】低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖状又は分枝状のアルコキシ基が挙げられ、好ましくはメトキシ、n-ブトキシ基である。

【0028】アラルキルオキシ基としては、例えば、ベンジルオキシ基等が挙げられる。

【0029】脂肪族アシル基としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル基等の炭素数1~3のアシル基が挙げられる。

【0030】低級アルキル基を有するアミノ基としては、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-n-ブチルアミノ基等の炭素数1~4の直鎖状又は分枝状アルキル基が2個置換したアミノ基が挙げられる。

【0031】上記一般式(I)中、 R_1 で示されるフェニル基としては特に限定されるわけではないが、その具体例としては、例えばフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-ブチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-ブチルオキシフェニル、2-ベンジルオキシフェニル、3-ベンジルオキシフェニル、4-ベンジルオキシフェニル、2-ジメチルアミノフェニル、3-ジメチルアミノフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、2-アセチルアミノフェニル、3-アセチルアミノフェニル、4-アセチルアミノフェニル、4-N-イミダゾリルメチルフェニル、4-ニトロフェニル基等を例示でき、好ましくはフェニル、2,4-ジクロロフェニル、4-メチルフェニル、4-ブチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-ブチルオキシフェニル、2-ベンジルオキシフェニル、2-ジメチルアミノフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、2-アセチルアミノフェニル、4-N-イミダゾリルメチルフェニル、4-ニトロフェニル基である。

【0032】上記一般式(I)中、 R_1 で示されるナフチル基としては特に限定されるわけではないが、その具体例としては、例えば1-ナフチル、2-ナフチル、あるいは、ナフチル環上の2位、3位、4位、5位、6位、7位又は8位に上記置換基を有する1-ナフチル、2-ナフチル基等を例示できる。より具体的には、5-クロロ-1-ナフチル、4-クロロ-1-ナフチル基等のハロゲン原子が置換した1-ナフチル基、5-N,N-ジメチルアミノ-1-ナフチル、5-N,N-ジ(n

-ブチル)アミノ-1-ナフチル基等の炭素数1~4の直鎖状又は分枝状のアルキル基が2個置換したアミノ-1-ナフチル基、5-クロロ-2-ナフチル、4-クロロ-2-ナフチル基等のハロゲン原子が置換した2-ナフチル基、5-N,N-ジメチルアミノ-2-ナフチル、5-N,N-ジ(n-ブチル)アミノ-2-ナフチル基等の炭素数1~4の直鎖状又は分枝状のアルキル基が2個置換したアミノ-2-ナフチル基等が挙げられる。

【0033】上記一般式(I)中、 R_1 で示されるピリジル基としては特に限定されるわけではないが、その具体例としては、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、又は、ピリジン環上に低級アルキル基を有するピリジル基を例示できる。ピリジン環上に低級アルキル基を有するピリジル基の具体例としては、例えば5-メチル-2-ピリジル、5-エチル-2-ピリジル、6-メチル-2-ピリジル、6-エチル-2-ピリジル、6-(n-プロピル)-2-ピリジル基等の炭素数1~4の直鎖状又は分枝状のアルキル基で置換された2-ピリジル基等が挙げられる。

【0034】上記一般式(I)中、 R_1 で示されるフェニルピラゾール基としては、特に限定されるわけではないが、1-フェニル-ピラゾール-3-イル、1-フェニル-ピラゾール-4-イル、1-フェニル-ピラゾール-5-イル、あるいはそのフェニル環又はピラゾール環上に上記置換基を有するものが挙げられ、その具体例としては、1-(4-クロロフェニル)-5-メチルピラゾール-4-イル、1-フェニル-5-メチルピラゾール-4-イル基等が挙げられる。

【0035】上記一般式(I)中、 R_1 で示されるイミダゾリル基としては特に限定されるわけではないが、その具体例としては、イミダゾール-1-イル基等が挙げられる。

【0036】上記一般式(I)中、 R_1 で示されるキノリル基としては、特に限定されるわけではないが、その具体例としては、キノリン-8-イル、キノリン-6-イル、キノリン-2-イル、キノリン-3-イル、キノリン-4-イル、キノリン-5-イル基等が挙げられる。

【0037】上記一般式(I)中、 R_4 で示される低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等の炭素数1~4の直鎖状又は分枝状のアルキル基が挙げられる。

【0038】上記一般式(I)中、 R_4 で示されるアラルキル基としては、例えば、ベンジル、4-tert-ブチルベンジル基等の炭素数1~4の直鎖状又は分枝状のアルキル基置換ベンジル基等が挙げられる。

【0039】上記一般式(I)中、 R_5 で示される低級アルキル基は官能基を有しても良い。低級アルキル基と

しては上述のものが例示できる。官能基としては、例えばヒドロキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルコキシ基等が挙げられ、好ましくはヒドロキシ基である。 R_5 で示されるアルキル基としては、具体的には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル基等のヒドロキシ基を有する炭素数1~4の直鎖状又は分枝状のアルキル基が挙げられる。

【0040】上記一般式(I)中、 R_2 で示されるアルキル基としては、例えば、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクタール、*n*-ノニル、*n*-デシル基等の炭素数4~10の直鎖状又は分枝状のアルキル基が挙げられ、好ましくは炭素数4~6の直鎖状又は分枝状のアルキル基であり、より好ましくは*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル基である。

【0041】上記一般式(I)中、 R_6 及び R_7 で示される低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル基等の炭素数1~3の直鎖状又は分枝状のアルキル基が挙げられる。

【0042】一般式(I)中、 R_3 で示される低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル基等の炭素数1~3の直鎖状又は分枝状のアルキル基が挙げられる。

【0043】一般式(I)で表される本発明化合物において好ましい化合物としては、 R_1 がシクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、フェニルピラゾール基、イミダゾリル基又はキノリル基(ここでフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、フェニルピラゾール基、イミダゾリル基及びキノリル基は、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、ニトロ基、アセチルアミノ基、*N*-イミダゾリルメチル基及び低級アルキル基を有するアミノ基からなる群より選ばれた少なくとも1種の置換基を有していても良い)であり、WがCH又はNであり、Xが酸素原子、 $-OCH_2-$ 基又は $-NR_4-$ 基(R_4 は、水素原子、低級アルキル基又は低級アルキル基を有していても良いアラルキル基を表す)であり、Yが1, 4-ピペラジニル基、 $-NHCHR_5CONH-$ 基(R_5 は、水素原子又はヒドロキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、アミノ基及び低級アルコキシ基からなる群より選ばれた少なくとも1種の官能基を有しても良い低級アルキル基を表す)又はNH基であり、Zがカルボニル基又はスルホニル基で

あり、 R_2 が炭素数4~10の直鎖状又は分枝状のアルキル基、フェニル基又は $-NR_6R_7$ 基(R_6 及び R_7 は、同一又は相異なって低級アルキル基を表す)であり、 R_3 が水素原子であり、jが0又は1を表し、kが0又は1を表し、lが0~6の整数を表し、mが1であり、nが1である化合物である。

【0044】より好ましくは、 R_1 がフェニル基、ナフチル基又はフェニルピラゾール基(ここでフェニル基、ナフチル基及びフェニルピラゾール基は、ハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルキル基を有するアミノ基からなる群より選ばれた少なくとも1種の置換基を有していても良い)であり、WがCHであり、Xが酸素原子であり、Yが1, 4-ピペラジニル基、 $-NHCHR_5CONH-$ 基(R_5 は、水素原子又は官能基としてヒドロキシ基を有しても良い低級アルキル基を表す)又はNH基であり、Zがスルホニル基であり、 R_2 が炭素数4~6の直鎖状又は分枝状のアルキル基であり、 R_3 が水素原子であり、jが0又は1を表し、kが0又は1を表し、lが0~6の整数を表し、mが1であり、nが1である化合物である。

【0045】特に好ましくは、 R_1 がナフチル基又はフェニルピラゾール基(ここでナフチル基及びフェニルピラゾール基は、ハロゲン原子及び低級アルキル基を有するアミノ基からなる群より選ばれた少なくとも1種の置換基を有していても良い)であり、WがCHであり、Xが酸素原子であり、YがNH基であり、Zがスルホニル基であり、 R_2 が炭素数4~6の直鎖状又は分枝状のアルキル基であり、 R_3 が水素原子であり、jが0又は1を表し、kが0又は1を表し、lが2であり、mが1であり、nが1である化合物である。

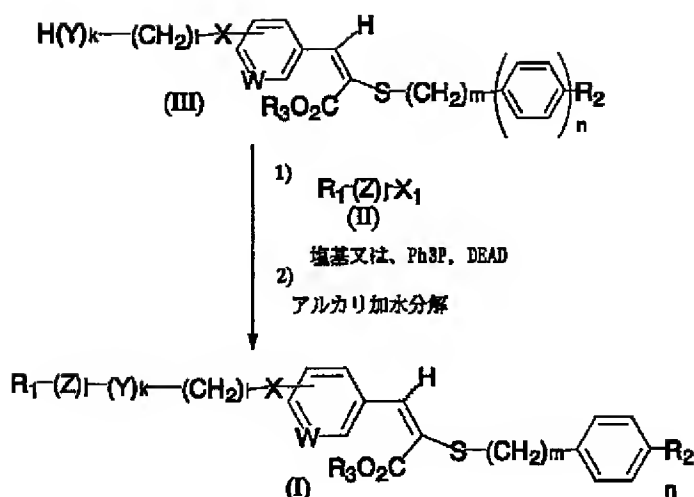
【0046】本発明化合物は塩の形態をも包含するものであり、かかる塩としては薬学的に許容される塩であれば特に制限はなく、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩等の無機酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の脂肪族カルボン酸塩等の有機酸塩等の酸付加塩等が例示される。また、本発明化合物はその水和物をも包含するものである。

【0047】一般式(I)で表される本発明化合物は、例えば、下記反応工程式-1に示すA法、又は、下記反応工程式-2に示すB法に従い製造することができる。

【0048】反応工程式-1(A法)

【0049】

【化3】

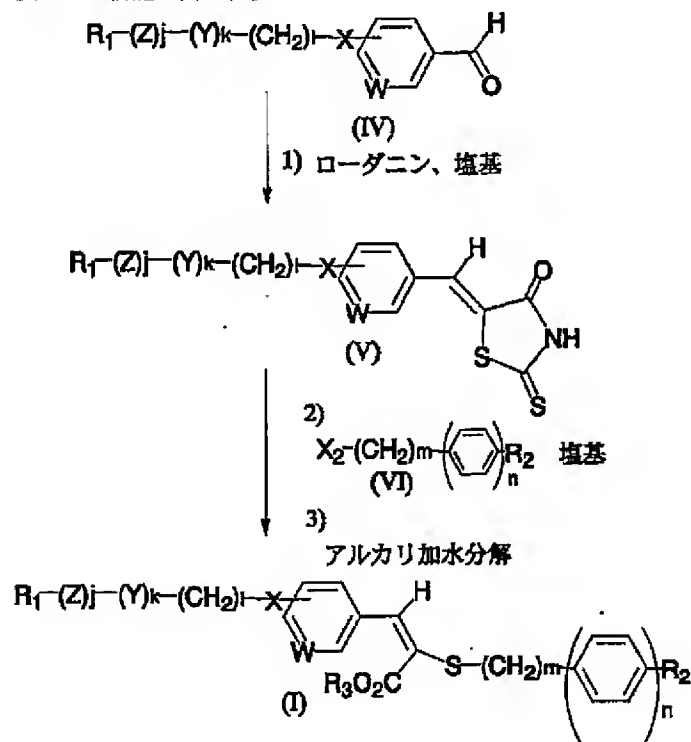


【0050】〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 、 Y 、 Z 及び W は、前記に同じ。 X_1 は、OH基又は、臭素、ヨウ素原子を表す。 k 、 l 、 m 及び n は前記に同じ。〕

反応工程式-2 (B法)

【0051】

【化4】



【0052】〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 、 Y 、 Z 及び W は、前記に同じ。 X_2 は、臭素、ヨウ素原子を表す。 k 、 l 、 m 及び n は前記に同じ。〕

A法

A法によれば、一般式 (II) で表される化合物の内、 X_1 が臭素、ヨウ素原子を表す場合、一般式 (II) で表される化合物と一般式 (III) で表される化合物とを溶媒中で塩基性触媒の存在下反応させることにより、一般式 (I) 中で R_3 が低級アルキル基を表す化合物が製造され、さらに、該化合物をアルカリ加水分解することにより、一般式 (I) 中で R_3 が水素原子で表される化合物が製造される。

【0053】一般式 (II) で表される化合物は、公知の化合物であり、一般式 (III) で表される化合物は、後記参考例1に記載した方法に準じて製造される。

【0054】塩基性触媒としては、特に限定されるものではなく、公知の塩基性触媒を広く使用できる。このような塩基性触媒としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機アルカリ、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデセン-7 (DBU)、p-ジメチルアミノピリジン (DMAP) 等の有機塩基を例示できる。

【0055】溶媒としては、反応に影響を与えるもので

ない限り特に限定されるものではないが、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等を例示できる。

【0056】一般式(II)で表される化合物と一般式(I)で表される化合物との使用割合は、通常前者に対して後者を1～3倍モル量、好ましくは1～2倍モル量とするのがよい。

【0057】この反応の反応温度は、通常0～150℃、好ましくは室温～使用溶媒の還流温度であり、反応時間は、一般に0.5～96時間である。

【0058】アルカリ加水分解条件は、特に限定されるものではない。反応溶媒としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機アルカリの0.1N～10Nのアルカリ水溶液、好ましくは、1N～4Nのアルカリ水溶液の単一溶媒又は、これらアルカリ水溶液とメタノール、エタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、アセトン等との水混和性有機溶媒との混合溶媒を使用できる。反応温度は、通常0～100℃、好ましくは室温～使用溶媒の還流温度であり、反応時間は、一般に0.5～96時間である。

【0059】一般式(II)で表される化合物の内、 X_1 がOH基を表す場合、一般式(II)で表される化合物と一般式(III)で表される化合物とを、溶媒中、トリフェニルホスフィン(Ph_3P)とジエチルアゾジカルボキシレート(DEAD)による光延反応させることにより、目的とする一般式(I)で表される化合物が製造される。

【0060】溶媒としては、反応に影響を与えるものでない限り特に限定されるものではないが、ジエチルエーテル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等を例示できる。

【0061】一般式(II)で表される化合物と一般式(I)で表される化合物との使用割合は、通常前者に対して後者を1～3倍モル量、好ましくは1～2倍モル量とするのがよい。

【0062】 Ph_3P は、一般式(III)で表される化合物に対して通常1～3倍モル量、好ましくは1～2倍モル量、DEADは、一般式(III)で表される化合物に対して通常1～3倍モル量、好ましくは1～2倍モル量各々使用するのがよい。

【0063】この光延反応の反応温度は、通常0～150℃、好ましくは室温～使用溶媒の還流温度であり、反応時間は、一般に0.5～96時間である。

【0064】アルカリ加水分解条件は、特に限定されるものではない。反応溶媒としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機アルカリの0.1N～10Nのアルカリ水溶液、好ましくは、1N～4Nのアルカリ水溶液の単一溶媒又は、これらアルカリ水溶液とメタノール、エタノール、アセトニトリル、テトラヒド

ロフラン、アセトン等との水混和性有機溶媒との混合溶媒を使用できる。反応温度は、通常0～100℃、好ましくは室温～使用溶媒の還流温度であり、反応時間は、一般に0.5～96時間である。

【0065】B法

B法によれば、溶媒中、有機塩基及び触媒量の酸の共存下公知の一般式(IV)で表される化合物をローダニンと反応させる(第一工程)ことにより、一般式(V)で表される化合物が製造され、次いで、該化合物を公知の一般式(VI)で表される化合物と反応させる(第二工程)ことにより、一般式(I)中で R_3 が低級アルキル基を表す化合物が製造され、更に、該化合物をアルカリ加水分解する(第三工程)ことにより一般式(I)中で R_3 が水素原子で表される化合物を製造することができる。

【0066】一般式(V)で表される化合物は、後記参考例に記載した方法に準じて製造される。

【0067】(1)第一工程

溶媒としては反応に影響を与えるものでない限り特に限定されるものではないが、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン等が挙げられる。

【0068】酸としては、特に限定されるものではないが、酢酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸が挙げられる。

【0069】有機塩基としては、特に限定されるものではないが、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピペリジン、DBU、DMAP等が挙げられる。

【0070】一般式(IV)で表される化合物とローダニンとの使用割合は、通常前者に対して後者を1～2倍モル量、好ましくは1～1.5倍モル量とするのがよい。

【0071】酸は、一般式(IV)で表される化合物に対して通常0.001～1倍モル量、有機塩基は、一般式(IV)で表される化合物に対して通常0.5～10倍モル量、好ましくは1～5倍モル量各々使用するのがよい。

【0072】反応温度は、通常0～150℃、好ましくは室温～使用溶媒の還流温度であり、反応時間は、一般に0.5～48時間である。

【0073】(2)第二工程

第二工程においては、一般式(V)で表される化合物を水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基の0.1N～10Nのアルカリ水溶液、好ましくは1N～4Nのアルカリ水溶液を使用し、反応温度0～100℃、好ましくは室温～還流温度で行い、反応時間0.5～3時間で反応を行う。

【0074】引続き、反応混合物に、氷冷下、一般式(VI)で表される化合物と溶媒を加え、反応温度は0～50℃、好ましくは室温で反応を行う。反応時間は、一般に0.1～3時間である。

【0075】溶媒は、反応に影響を与えるものでない限り特に限定されるものではないが、メタノール、エタノ

ール、プロパノール、ブタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン等が挙げられる。

【0076】一般式(V)で表される化合物と一般式(VI)で表される化合物との使用割合は、通常前者に対して後者を1~5倍モル量、好ましくは1~2倍モル量と用いるのがよい。

【0077】また、無機塩基は、一般式(V)で表される化合物に対し、通常1~10倍モル量、好ましくは3~6倍モル量使用するのがよい。

【0078】(3)第三工程

アルカリ加水分解条件は、特に限定されるものではない。反応溶媒としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機アルカリの0.1N~10Nのアルカリ水溶液、好ましくは、1N~4Nのアルカリ水溶液の単一溶媒又は、これらアルカリ水溶液とメタノール、エタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、アセトン等との水混和性有機溶媒との混合溶媒を使用できる。反応温度は、通常0~100℃、好ましくは室温~使用溶媒の還流温度であり、反応時間は、一般に0.5~96時間である。

【0079】上記A法及びB法により得られる本発明化合物は、通常公知の分離精製手段、例えば濃縮、溶媒抽出、逕過、再結晶、各種クロマトグラフィー等を用いることにより、容易に反応混合物から単離、精製することができる。

【0080】本発明の化合物は、優れたCdc25脱リン酸化酵素阻害活性を有している。本発明の化合物は、優れた抗腫瘍活性を有し、抗腫瘍剤として好適に使用できる。

【0081】医薬又は医薬組成物

本発明の化合物は、適当な薬学的担体を用いて通常の方法に従い、医薬組成物とすることができる。ここで用いられる担体としては、通常の薬剤に汎用される各種のもの、例えば賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤、界面活性剤等を使用することができる。

【0082】本発明医薬又は医薬組成物をヒトを含む哺乳動物の腫瘍の治療剤として使用する際の投与単位形態は特に限定されず、治療目的に応じて適宜選択でき、具体的には注射剤、坐剤、外用剤(軟膏剤、貼付剤等)、エアゾール剤等の非経口剤、錠剤、被覆錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤(懸濁剤、乳剤等)の経口剤が挙げられる。

【0083】上記各種組成物は、この分野で通常知られた製剤化方法により製剤化される。

【0084】注射剤の形態に成形するに際しては、担体として例えば、水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等の希釈

剤、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等のpH調整剤及び緩衝剤、ピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、チオグリコール酸、チオ乳酸等の安定化剤等が使用できる。尚、この場合等張性の溶液を調製するに充分な量の食塩、ブドウ糖或いはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、無痛化剤、局所麻酔剤等を添加してもよい。これらの担体を添加して、常法により皮下、筋肉内、静脈内用注射剤を製造することができる。

【0085】坐剤の形態に成形するに際しては、担体として例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、ラノリン、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド、ウィテップゾール(登録商標:ダイナマイトノーベル社)等に適当な吸収促進剤を添加して使用できる。

【0086】軟膏剤、例えばペースト、クリーム及びゲルの形態に調製する際には、通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤、保存剤等が必要に応じて配合され、常法により混合、製剤化される。基剤として例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を使用できる。保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等が使用できる。

【0087】貼付剤を製造する場合には、通常の支持体に上記軟膏、クリーム、ゲル、ペースト等を常法により塗布すればよい。支持体としては、綿、スフ、化学繊維からなる織布、不織布や軟質塩化ビニル、ポリエチレン、ポリウレタン等のフィルムあるいは発泡体シートが適当である。

【0088】錠剤、散剤、顆粒剤等の経口用固形製剤の形態に成形するに際しては、担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸、メチルセルロース、グリセリン、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム等の賦形剤、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、エチルセルロース、水、エタノール、リン酸カリウム等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン酸、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエ

チレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。更に錠剤は必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠、二重錠、多層錠等とすることができる。

【0089】カプセル剤は上記で例示した各種の担体と混合し、硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。

【0090】丸剤の形態に成形するに際しては、担体として例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。

【0091】液体製剤は水性又は油性の懸濁液、溶液、シロップ、エリキシル剤であってもよく、これらは通常の添加剤を用いて常法に従い、調製される。

【0092】上記製剤中に含有されるべき本発明化合物の量は、剤型、投与経路、投与計画等により異なり一概には言えず、広い範囲から適宜選択されるが、通常製剤中に1~70重量%程度とするのがよい。

【0093】上記製剤の投与方法は特に限定されず、製剤の形態、患者等の投与対象の年齢、性別その他の条件、症状の程度等に応じて、例えば経腸投与、経口投与、直腸投与、口腔内投与、経皮投与等が適宜決定される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の場合には経口投与され、坐剤の場合には直腸内投与される。注射剤の場合には単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じて単独で動脈内、筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。軟膏剤は、皮膚、口腔内粘膜等に塗布される。

【0094】本発明の化合物の投与量は、用法、患者等の投与対象の年齢、性別、状態、腫瘍の種類、投与される本発明化合物の種類、その他の条件等に応じて適宜選択されるが、一般に投与単位形態当たり経口剤では約1~1000mg、注射剤では約0.1~500mg、坐剤では約5~1000mgとするのが望ましい。また、上記投与形態を有する薬剤の1日当たりの投与量は、通常0.1~200mg/kg体重/日程度、好ましくは0.5~100mg/kg体重/日程度の範囲となる量を目安とするのがよい。これら本発明製剤は1日に1回又は2~4回程度に分けて投与することができる。

【0095】本発明化合物は含有する製剤を投与することにより治療できる悪性腫瘍としては、特に制限はなく、例えば、頭頸部癌、食道癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、肝臓癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、前立腺癌、睾丸腫瘍、骨・軟部肉腫、悪性リンパ腫、白血病、子宮頸癌、皮膚癌、脳腫瘍等が挙げられる。

【0096】

【実施例】以下に参考例、実施例及び薬理試験例を掲げ

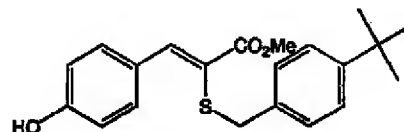
て、本発明をより一層明らかにする。

【0097】参考例1：一般式(III)の代表的化合物の製法

2-[(4-tert-ブチルフェニル)メチルチオ]-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-プロパン酸メチルの合成

【0098】

【化5】



【0099】p-ヒドロキシベンズアルデヒド50g(409ミリモル)及び炭酸カリウム(818ミリモル)のN,N-ジメチルホルムアミド500mlの混合物を0℃まで冷却し、攪拌しながらクロロメチルメチルエーテル4.7ml(614ミリモル)をゆっくり滴下し、室温で15時間攪拌した。不溶物をろ別し、減圧下濃縮後、酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した(68g)。

【0100】この粗生成物(68g)を精製せずに、ローダニン82g(614ミリモル)、ピペリジン4ml(40.9ミリモル)、酢酸2.3ml(40.9ミリモル)及びエタノール500mlの混合物を15時間加熱還流し、冷却後析出した結晶をろ取し、5-{[4-(メトキシメトキシ)フェニル]メチレン}-2-チオキソ-1,3-チアゾリジン-4-オンを98g得た。

【0101】この化合物10g(35.5ミリモル)に4N水酸化ナトリウム50mlを加え、100℃で1時間攪拌し、氷冷後、4-tert-ブチルベンジルプロミド9.7g(42.7ミリモル)のテトラヒドロフラン30ml溶液を加え、室温で30分攪拌した。n-ヘキサンと水で分層し、水層を氷冷下塩酸酸性とし、酢酸エチルで抽出した。この有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=5：1)で精製し、n-ヘキサンと少量のジエチルエーテルで結晶析出させ、ろ集し、目的物を得た(5.4g)。物性値を以下に示す。

H-NMR(CDCl₃): 1.26(9H, s), 3.84(3H, s), 3.96(2H, s), 5.03(1H, brs), 6.79(2H, d, J=9Hz), 7.14(2H, d, J=9Hz), 7.23(2H, d, J=9Hz), 7.71(2H, d, J=9Hz), 7.87(1H, s)。

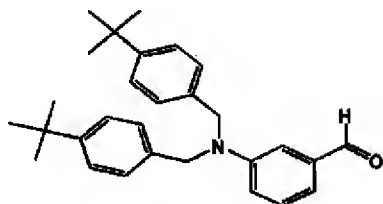
【0102】参考例2：一般式(IV)の代表的化合物の製法

N,N-ジ(4-tert-ブチルベンジル)-3-ア

ミノーベンズアルデヒドの合成

【0103】

【化6】



【0104】3-アミノベンジルアルコール5g(40.6ミリモル)、4-tert-ブチルベンズアルデヒド13.8g(85.3ミリモル)と酢酸1mlのエタノール200ml混合液に、氷冷下、シアノ水素化ホウ素ナトリウム5.6g(89.3ミリモル)を加え、室温で15時間攪拌した。減圧濃縮後、酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1~2:1)で精製し、N,N-ジ(4-tert-ブチルベンジル)-3-アミノベンジルアルコール(6.2g)を得た。

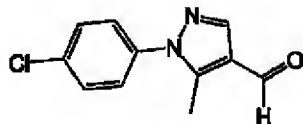
【0105】次にN,N-ジ(4-tert-ブチルベンジル)-3-アミノベンジルアルコール6.2g(14.9ミリモル)、トリエチルアミン10.4ml(74.6ミリモル)及びジメチルスルホキシド30mlの塩化メチレン100ml混合物に、氷冷下、三酸化硫黄ピリジン錯体11.9g(74.6ミリモル)のジメチルスルホキシド10ml混合物を加え、30分攪拌した。水を加え、クロロホルム抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、目的物を得た(4.0g)。本化合物は、精製することなく実施例38の反応に用いた。

【0106】参考例3:一般式(IV)の代表的化合物の製法

1-(4-クロロフェニル)-4-ホルミル-5-メチルピラゾールの合成

【0107】

【化7】



【0108】水素化リチウムアルミニウムハイドライド(3.74g, 0.1モル)のテトラヒドロフラン溶液(200ml)に、氷冷攪拌下、1-(4-クロロフェニル)-4-エトキシカルボニル-5-メチルピラゾール(26.45g, 0.1モル)のテトラヒドロフラン溶液(200ml)を滴下した。全量滴下後、室温にて2時間攪拌した。反応終了後、冷却した2N-NaOH溶液中に少量づつ加え過剰の水素化リチウムアルミニウ

ムハイドライドを分解した。この混合物に酢酸エチルを加え抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られたオイル残渣(16g)のクロロホルム溶液(300ml)に活性二酸化マンガンを加えて室温で終夜攪拌した。反応後、反応混合物をセライト通過し、母液を減圧下濃縮する。得られた残渣をジエチルエーテルにて結晶化させて目的物を10g得た。物性値を以下に示す。

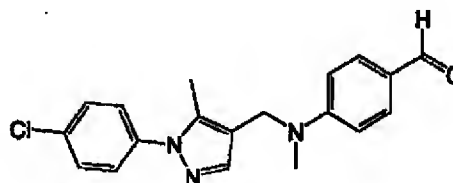
H-NMR(d-DMSO): 3.33(3H, s), 7.65(4H, s), 8.20(1H, s), 9.94(1H, s)。

【0109】参考例4:一般式(IV)の代表的化合物の製法

4-({[1-(4-クロロフェニル)-5-メチルピラゾール-4-イル]メチル}メチルアミノ)ベンズアルデヒドの合成

【0110】

【化8】



【0111】4-アミノ安息香酸エチル5.8g(34.9ミリモル)、参考例3で得られるアルデヒド7.0g(31.7ミリモル)及び酢酸0.2mlのエタノール100ml混合物に、氷冷下、シアノ水素化ホウ素ナトリウム2.2g(34.9ミリモル)を加え、室温で15時間攪拌した。減圧濃縮後、クロロホルムと水で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出物をろ取し、4-({[1-(4-クロロフェニル)-5-メチルピラゾール-4-イル]メチル}アミノ)安息香酸エチルを得た(8.7g)。

【0112】次に4-({[1-(4-クロロフェニル)-5-メチルピラゾール-4-イル]メチル}アミノ)安息香酸エチル3.0g(8.11ミリモル)、ホルマリン5ml及び酢酸1mlのエタノール100ml混合物に、氷冷下、シアノ水素化ホウ素ナトリウム0.5g(8.11ミリモル)を加え、室温で15時間攪拌した。減圧濃縮後、クロロホルムと水で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出物をろ取し、4-({[1-(4-クロロフェニル)-5-メチルピラゾール-4-イル]メチル}メチルアミノ)安息香酸エチルを得た。この4-({[1-(4-クロロフェニル)-5-メチルピラゾール-4-イル]メチル}メチルア

ミノ) 安息香酸エチルのテトラヒドロフラン50ml溶液に氷冷下、水素化リチウムアルミニウム0.6g(16.2ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を氷及び2N水酸化ナトリウムに注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、[4-(1-(4-クロロフェニル)-5-メチルピラゾール-4-イル)メチル]メチルアミノフェニル]メタン-1-オールを得た(2.8g)。

【0113】次に[4-(1-(4-クロロフェニル)-5-メチルピラゾール-4-イル)メチル]メチルアミノフェニル]メタン-1-オール2.8g及び活性二酸化マンガ10gのクロロホルム混合物を15時間攪拌した。濾過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、目的物を得た(1.2g)。物性値を以下に示す。

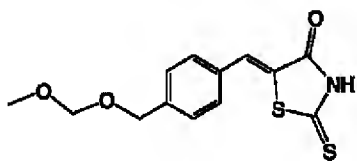
H-NMR(d-DMSO): 2.32(3H, s), 3.33(3H, s), 4.50(2H, s), 6.83(2H, d, J=8.9Hz), 7.51(1H, s), 7.65(4H, s), 7.76(2H, d, J=8.9Hz), 8.20(1H, s), 9.94(1H, s)。

【0114】参考例5:一般式(V)の代表的化合物の製法

5-{[4-(メトキシメトキシメチル)フェニル]メチレン}-2-チオキソ-1,3-チアゾリジン-4-オンの合成

【0115】

【化9】



【0116】1,4-ベンゼンジメタノール(5.56g, 40ミリモル)及びクロロメチルメチルエーテル(3.22g, 40mmol)のテトラヒドロフラン溶液(50ml)に、氷冷下、攪拌しながらN,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.17g, 40ミリモル)を滴下した。滴下後、室温にて終夜攪拌した。反応後、飽和塩化アンモニウム水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をn-ヘキサンにて結晶化させることにより4-(メトキシメトキシメチル)ベンジルアルコール(6.2g, 85.1%)を得た。

【0117】4-(メトキシメトキシメチル)ベンジルアルコール(6.2g, 34ミリモル)のクロロホルム溶液(100ml)に活性二酸化マンガ30gを加え室温にて終夜攪拌した。反応混合物をセライト濾過後、

濾液を濃縮して4-(メトキシメトキシメチル)ベンツアルデヒド(4.2g, 68.6%)を得た。

【0118】この粗生成物(4.2g)を精製せずに、ローダニン3.09g(23ミリモル)、ピペリジン0.4ml及びエタノール60mlの混合物を15時間加熱還流し、冷却後析出した目的物の結晶を濾取した(4.35g)。物性値を以下に示す。

H-NMR(d-DMSO): 3.08(3H, s), 4.59(2H, s), 4.68(2H, s), 7.51(2H, d, J=8.3Hz), 7.59(2H, d, J=8.3Hz), 7.75(1H, s), 13.78(1H, brs)。

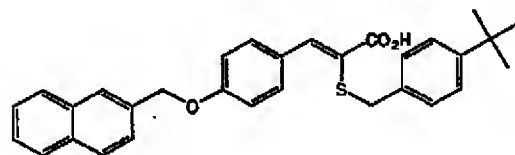
【0119】次に、A法による実施例を示す。

【0120】実施例1

2-[(4-tert-ブチルフェニル)メチルチオ]-3-[4-(2-ナフチルメトキシ)フェニル]-2-プロペン酸の合成(化合物1)

【0121】

【化10】



【0122】参考例1で得た2-[(4-tert-ブチルフェニル)メチルチオ]-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-プロペン酸メチル0.5g(1.4ミリモル)、2-ヒドロキシメチルナフタレン0.24g(1.5ミリモル)及びトリフェニルホスフィン0.47g(1.8ミリモル)のテトラヒドロフラン5mlの混合物を、0℃まで冷却し、DEAD(ジエチルアジカルボキシレート)のトルエン溶液0.79g(1.8ミリモル)を攪拌下に加え、室温で12時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=98:2及びn-ヘキサン:酢酸エチル=9:1~4:1)で精製し、2-[(4-tert-ブチルフェニル)メチルチオ]-3-[4-(2-ナフチルメトキシ)フェニル]-2-プロペン酸メチルを得た(0.43g)。

【0123】ここで得た2-[(4-tert-ブチルフェニル)メチルチオ]-3-[4-(2-ナフチルメトキシ)フェニル]-2-プロペン酸メチル0.43gにテトラヒドロフラン10ml、メタノール3ml及び4N水酸化ナトリウム2mlを加え、室温で15時間攪拌し、混合物を減圧濃縮後、塩酸酸性とし、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=98:2)で精製し、n-ヘキサンと少量のジエチルエーテルで結晶析出させ、濾集し、標記化合物

0.3 g を得た。物性値を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.25 (9H, s), 3.99 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.98 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.15 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.23 (2H, d, 8H), 7.49-7.55 (3H, m), 7.83-7.90 (6H, m), 8.10 (1H, s)

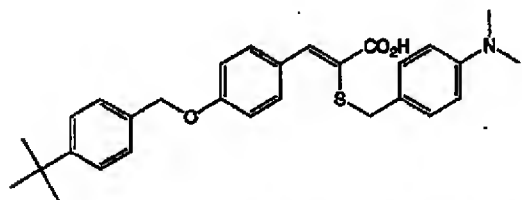
融点: 165~167°C.

【0124】実施例2

2- { [4- (ジメチルアミノ) フェニル] メチルチオ } -3- (4- { [4-tert-ブチルフェニル] メトキシ } フェニル) -2-プロペン酸の合成 (化合物2)

【0125】

【化11】



【0126】参考例1及び実施例1と同様の操作で得られる3- (4- { [4- (tert-ブチル) フェニル] メトキシ } フェニル) -2- [(4-ニトロフェニル) メチルチオ] -2-プロペン酸メチル1.0 g (2.0ミリモル) のエタノール20ml 溶液に塩化錫 (II) 二水和物を加え、1時間加熱還流した。減圧濃縮後、クロロホルム、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、沈殿をろ過し、分配後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) で精製し、2- [(4-アミノフェニル) メチルチオ] -3- (4- { [4-tert-ブチルフェニル] メトキシ } フェニル) -2-プロペン酸メチルを得た (0.2 g)。

【0127】次に、2- [(4-アミノフェニル) メチルチオ] -3- (4- { [4-tert-ブチルフェニル] メトキシ } フェニル) -2-プロペン酸メチル0.2 g、ホルマリン2ml 及び酢酸0.2 ml のエタノール5ml の溶液に氷冷下、シアノ水素化ホウ素ナトリウム0.2 gを加え、室温で2時間攪拌した。減圧濃縮後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=8:1) で精製し、2- { [4-ジメチルアミノフェニル] メチルチオ } -3- (4- { [4-tert-ブチルフェニル] メトキシ } フェニル) -2-プロペン酸メチルを得た (0.1 g)。

【0128】次に2- { [4- (ジメチルアミノ) フェ

ニル] メチルチオ } -3- (4- { [4-tert-ブチルフェニル] メトキシ } フェニル) -2-プロペン酸メチル0.1 gをテトラヒドロフラン5ml 及びメタノール1ml に溶解し、4N水酸化ナトリウム0.5ml を加え、室温で5時間攪拌した。減圧濃縮後、酢酸エチルと1N塩酸で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出晶をろ取し、標記化合物18mgを得た。物性値を以下に示す。

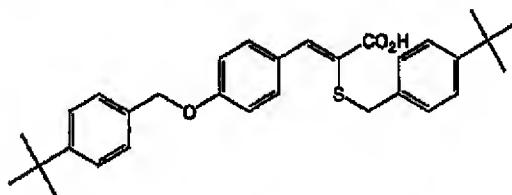
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34 (9H, s), 2.90 (6H, s), 3.93 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.59 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.98 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.07 (2H, d, 9Hz), 7.38 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.43 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.91 (2H, d, 9Hz), 8.11 (1H, s)

融点: 132~134°C.

【0129】実施例3 (化合物3)

【0130】

【化12】



【0131】参考例1と同様な方法により得られる3- (4- { [4-tert-ブチルフェニル] メトキシ } フェニル) -2- [(4-tert-ブチルフェニル) メチルチオ] -2-プロペン酸メチル (560mg) をテトラヒドロフラン4ml 及びメタノール1ml に溶解し、4N水酸化ナトリウム1ml を加え、室温で17時間攪拌した。減圧濃縮後、酢酸エチルと1N塩酸で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルと少量のn-ヘキサンを加え、析出晶をろ取し目的物 (320mg) を得た。物性値を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.26 (9H, s), 1.36 (9H, s), 3.98 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.95 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.37 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.43 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.10 (1H, s)

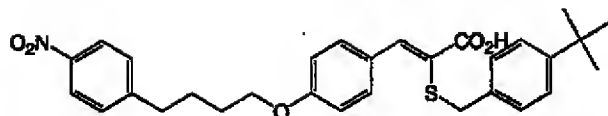
性状: フォーム状。

【0132】実施例1、2又は3と同様に操作し、以下の実施例4~37に示す化合物4~化合物37を得た。これらの化合物の物性値を以下に示す。

【0133】実施例4 (化合物4)

【0134】

【化13】



【0135】H-NMR (CDCl₃) : 1.25 (9
H, s), 1.86 (4H, m), 2.81 (2H,
m), 3.99 (2H, s), 4.02 (2H, m),
6.85 (2H, d, J=9Hz), 7.16 (2H,
d, J=8Hz), 7.24 (2H, d, J=8H
z), 7.36 (2H, d, J=9Hz), 7.84

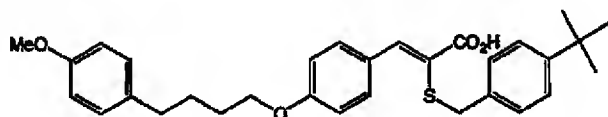
(2H, d, J=9Hz), 8.09 (1H, s),
8.15 (2H, d, J=9Hz)

融点: 95~97℃.

【0136】実施例5 (化合物5)

【0137】

【化14】



【0138】H-NMR (CDCl₃) : 1.25 (9
H, s), 1.80 (4H, m), 2.64 (2H,
m), 3.79 (3H, s), 3.97 (2H, s),
4.00 (2H, m), 6.84 (4H, m), 7.0
9-7.25 (6H, m), 7.83 (2H, d, J=

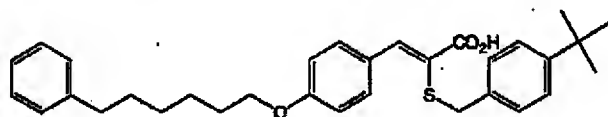
9Hz), 8.10 (1H, s)

融点: 101~102℃.

【0139】実施例6 (化合物6)

【0140】

【化15】



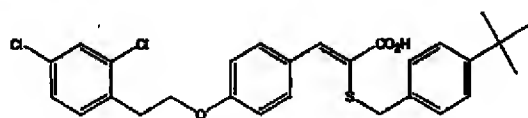
【0141】H-NMR (CDCl₃) : 1.25 (9
H, s), 1.47 (4H, m), 1.66 (2H,
m), 1.80 (2H, m), 2.63 (2H, m),
3.98 (4H, m), 6.85 (2H, d, J=9H
z), 7.14-7.31 (9H, m), 7.84 (2
H, d, J=9Hz), 8.10 (1H, s)

融点: 69~71℃.

【0142】実施例7 (化合物7)

【0143】

【化16】



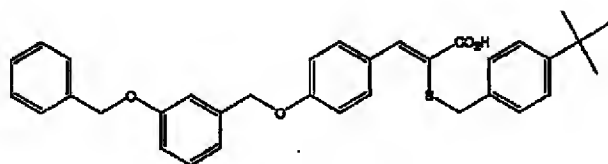
【0144】H-NMR (CDCl₃) : 1.25 (9
H, s), 3.21 (2H, m), 3.97 (2H,
s), 4.21 (2H, m), 6.85 (2H, d, J
=9Hz), 7.15 (2H, d, J=8Hz), 7.
19-7.31 (4H, m), 7.40 (1H, d, J
=2Hz), 7.82 (2H, d, J=9Hz), 8.
08 (1H, s)

性状: オイル.

【0145】実施例8 (化合物8)

【0146】

【化17】



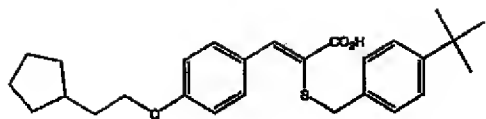
【0147】H-NMR (CDCl₃) : 1.25 (9
H, s), 4.00 (2H, s), 5.08 (4H,
s), 6.93 (2H, d, J=9Hz), 6.96-
7.07 (3H, m), 7.16 (2H, d, J=8H
z), 7.22-7.45 (8H, m), 7.83 (2
H, d, J=9Hz), 8.09 (1H, s)

融点: 90~92℃.

【0148】実施例9 (化合物9)

【0149】

【化18】

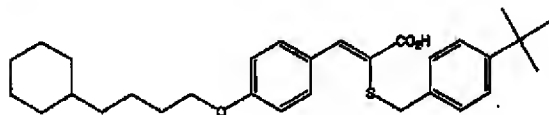


【0150】H-NMR (CDCl₃) : 1.17 (2H, m), 1.26 (9H, s), 1.60 (4H, m), 1.83 (4H, m), 1.96 (1H, m), 3.99 (2H, s), 4.02 (2H, m), 6.86 (2H, d, J=9Hz), 7.16 (2H, d, J=9Hz), 7.23 (2H, d, J=9Hz), 7.84 (2H, d, J=9Hz), 8.10 (1H, s)
融点: 131~133℃.

【0151】実施例10 (化合物10)

【0152】

【化19】

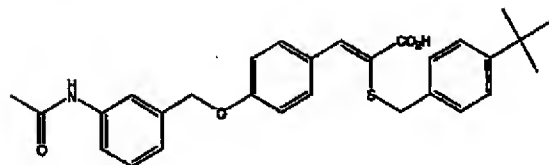


【0153】H-NMR (CDCl₃) : 0.90 (2H, m), 1.22 (6H, m), 1.26 (9H, s), 1.47 (2H, m), 1.75 (7H, m), 3.99 (4H, m), 6.68 (2H, d, J=9Hz), 7.16 (2H, d, J=9Hz), 7.23 (2H, d, J=9Hz), 7.84 (2H, d, J=9Hz), 8.11 (1H, s)
融点: 139~141℃.

【0154】実施例11 (化合物11)

【0155】

【化20】



【0156】H-NMR (d-DMSO) : 1.22 (9H, s), 2.03 (3H, s), 4.06 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.99 (2H, d, J=9Hz), 7.09 (2H, d, J=8Hz), 7.15 (2H, d, J=8Hz), 7.25-

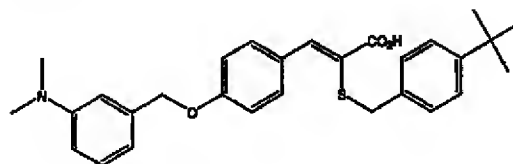
7.33 (3H, m), 7.53 (1H, brd), 7.66 (3H, m), 8.08 (1H, s), 9.98 (1H, s)

性状: フォーム状.

【0157】実施例12 (化合物12)

【0158】

【化21】



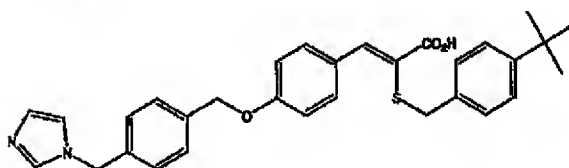
【0159】H-NMR (CDCl₃) : 1.24 (9H, s), 2.96 (6H, s), 3.98 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.69-6.78 (3H, m), 6.93 (3H, brd, J=9Hz), 7.12-7.28 (5H, m), 7.81 (2H, brd, J=9Hz), 8.08 (1H, s)

性状: オイル状.

【0160】実施例13 (化合物13)

【0161】

【化22】



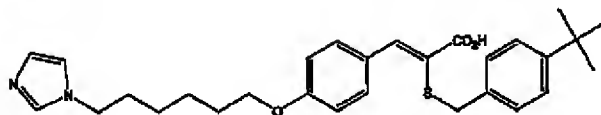
【0162】H-NMR (d-DMSO) : 1.28 (9H, s), 4.02 (2H, s), 5.13 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.99 (2H, d, J=8Hz), 7.13 (2H, d, J=8Hz), 7.25 (2H, d, J=8Hz), 7.38 (2H, d, J=8Hz), 7.45-7.49 (3H, m), 7.63-7.72 (4H, m), 8.90 (1H, s)

性状: フォーム状.

【0163】実施例14 (化合物14)

【0164】

【化23】



【0165】H-NMR (d-DMSO) : 1.21 (9H, s), 1.27 (2H, m), 1.42 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.81 (2H, m), 3.97 (2H, t, J=6Hz), 4.02 (2H, s), 4.15 (2H, t, J=7Hz),

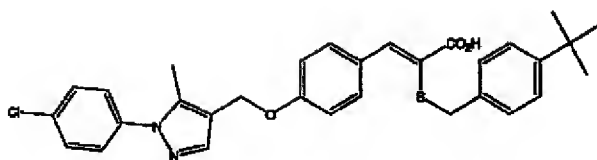
6.90 (2H, d, J=9Hz), 7.13 (2H, d, J=9Hz), 7.25 (2H, d, J=9Hz), 7.58 (1H, brs), 7.69-7.72 (4H, m), 8.96 (1H, s)

融点: 88~90℃.

【0166】実施例15 (化合物15)

【化24】

【0167】



【0168】H-NMR (CDCl₃) : 1.26 (9H, s), 2.36 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.99 (2H, s), 6.97 (2H, d, J=9Hz), 7.16 (2H, d, J=8Hz), 7.25 (2H, d, J=8Hz), 7.41 (2H, d, J=9Hz), 7.46 (2H, d, J=9Hz),

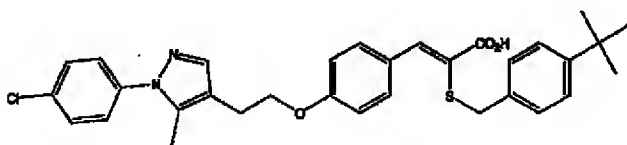
7.72 (1H, s), 7.87 (2H, d, J=9Hz), 8.11 (1H, s)

融点: 161~163℃.

【0169】実施例16 (化合物16)

【0170】

【化25】



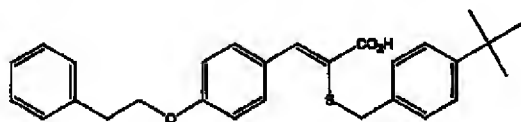
【0171】H-NMR (d-DMSO) : 1.22 (9H, s), 2.30 (3H, s), 2.88 (2H, m), 4.03 (2H, s), 4.16 (2H, m), 6.97 (2H, d, J=9Hz), 7.14 (2H, d, J=9Hz), 7.26 (2H, d, J=9Hz), 7.54 (2H, d, J=9Hz), 7.55 (2H, d, J=9Hz), 7.60 (1H, s), 7.71 (2H, d, J=9Hz), 7.74 (1H, s)

性状: フォーム状.

【0172】実施例17 (化合物17)

【0173】

【化26】



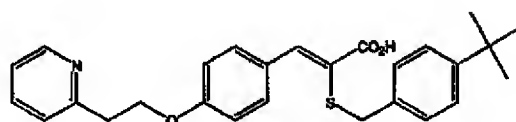
【0174】H-NMR (d-DMSO) : 1.22 (9H, s), 3.04 (2H, t, J=6.7Hz), 4.03 (2H, s), 5.14 (2H, s), 7.01 (2H, d, J=8.8Hz), 7.14 (2H, d, J=8.3Hz), 7.26 (2H, d, J=8.3Hz), 7.31-7.46 (5H, m), 7.72 (2H, d, J=8.8Hz), 7.74 (1H, s), 12.94 (1H, br)

融点: 127~128℃.

【0175】実施例18 (化合物18)

【0176】

【化27】



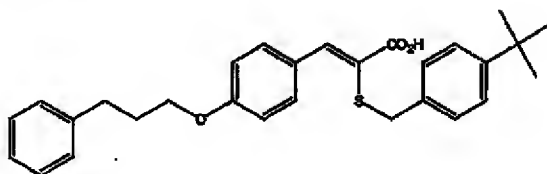
【0177】H-NMR (d-DMSO) : 1.22 (9H, s), 3.19 (2H, t, J=6.6Hz), 4.03 (2H, s), 4.39 (2H, t, J=6.6Hz), 6.93 (2H, d, J=8.8Hz), 7.14 (2H, d, J=8.3Hz), 7.26 (2H, d, J=8.3Hz), 7.23-7.27 (1H, m), 7.36 (1H, d, J=7.8Hz), 7.71 (2H, d, J=8.8Hz), 7.71-7.75 (1H, m), 7.73 (1H, s), 8.50-8.52 (1H, m), 12.94 (1H, br)

融点: 130~131℃.

【0178】実施例19 (化合物19)

【0179】

【化28】



【0180】H-NMR (d-DMSO) : 1.22 (9H, s), 3.03 (2H, t, J=6.8Hz), 4.02 (2H, s), 4.22 (2H, t, J=6.8Hz), 6.93 (2H, d, J=8.8Hz), 7.1 (2H, d, J=8.3Hz), 7.21-7.33 (7H, m), 7.71 (2H, d, J=8.8Hz), 7.73 (1H, s), 12.94 (1

H. b r)

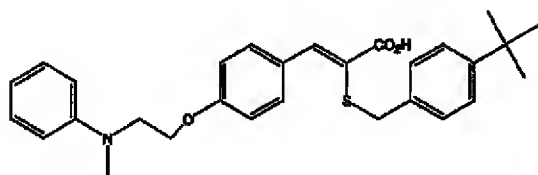
FAB (positive) : 476 (M+1)

熔点: 115~116℃。

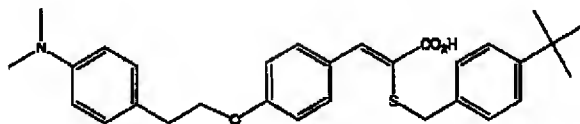
【0181】实施例20（化合物20）

【0182】

【化29】



【0183】H-NMR (d-DMSO) : 1. 21



【0186】H-NMR (d-DMSO) : 1.22 (9H, s), 2.85 (6H, s), 2.91 (2H, t, J=6.8Hz), 4.03 (2H, s), 4.14 (2H, t, J=6.8Hz), 6.68 (2H, d, J=8.1Hz), 6.92 (2H, d, J=8.8Hz), 7.11-7.15 (4H, m), 7.26 (2H, d, J=8.3Hz), 7.71 (2H,

(9H, s), 2.96 (3H, s), 3.72 (2H, t, J=5.6 Hz), 4.02 (2H, s), 4.15 (2H, t, J=5.6 Hz), 6.62 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.74 (2H, d, J=8.1 Hz), 6.91 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.12–7.18 (4H, m), 7.26 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.70 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.73 (1H, s), 12.94 (1H, br)

性状：アモルファス。

【0184】实施例21（化合物21）

【0185】

【化30】

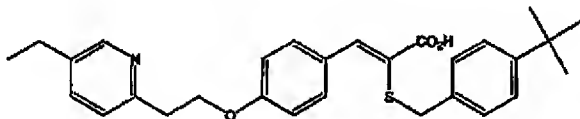
d, J=8.8Hz), 7.73 (1H, s), 1.2.93 (1H, br)

融点: 109~111℃.

【0187】实施例22 (化合物22)

【0188】

【化3 1】



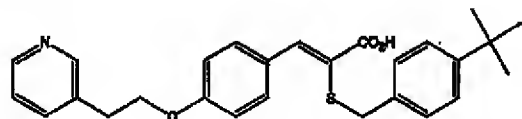
[0189] H-NMR (d-DMSO) : 1. 19 (3H, t, J=7. 6Hz), 1. 21 (9H, s), 2. 65 (2H, q, J=7. 6Hz), 3. 24 (2H, t, J=6. 3Hz), 4. 02 (2H, s), 4. 38 (2H, t, J=6. 3Hz), 6. 93 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 13 (2H, d, J=8. 3Hz), 7. 26 (2H, d, J=8. 3Hz), 7. 49 (1H, d, J=8. 1Hz), 7. 71 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 73 (1H, s), 7. 83 (1H, d, J=8. 1Hz), 8. 50-8. 52 (1H, m), 12. 94 (1H, br)

融点：93~95℃。

【0190】实施例23（化合物23）

【0191】

【化3 2】



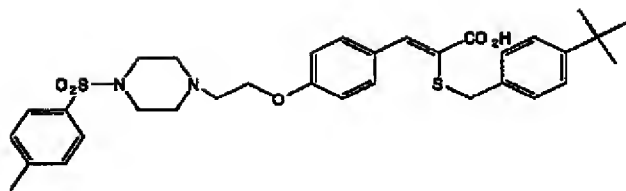
[0192] H-NMR (d-DMSO) : 1. 21 (9H, s), 3. 11 (2H, t, J=6. 3Hz), 4. 03 (2H, s), 4. 27 (2H, t, J=6. 3Hz), 6. 94 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 14 (2H, d, J=8. 3Hz), 7. 26 (2H, d, J=8. 1Hz), 7. 47-7. 50 (1H, m), 7. 71 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 73 (1H, s), 7. 93 (1H, d, J=7. 8Hz), 8. 52 (1H, d, J=3. 9Hz), 8. 62 (1H, s), 12. 33 (1H, br)

熔点: 54~57℃。

【0193】实施例24 (化合物24)

【0194】

【化33】



【0195】H-NMR (d-DMSO) : 1. 22 (9H, s), 2. 41 (3H, s), 2. 49-2. 84 (8H, m), 4. 02 (2H, s), 6. 92 (2H, br), 7. 13 (2H, d, J=8. 1 Hz), 7. 26 (2H, d, J=8. 1 Hz), 7. 46 (2H, d, J=7. 3 Hz), 7. 62 (2H, d, J=7. 3 Hz), 7. 69 (2H, d, J=

8. 5 Hz), 7. 72 (1H, s), 12. 96 (1H, br), 12. 94 (1H, br)

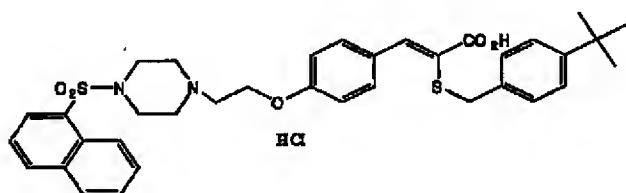
FAB (positive) : 609 (M+1)

融点: 104~108℃.

【0196】実施例25 (化合物25)

【0197】

【化34】



【0198】H-NMR (d-DMSO) : 1. 22 (9H, s), 2. 37-4. 33 (10H, m), 6. 93 (2H, d, J=8. 3 Hz), 7. 13 (2H, d, J=8. 3 Hz), 7. 26 (2H, d, J=8. 3 Hz), 7. 69-7. 77 (6H, m), 8. 13-8. 19 (2H, m), 8. 35 (1H, d, J=7. 8 Hz), 8. 66 (2H, d, J=8. 8 Hz)

z), 13. 00 (1H, br)

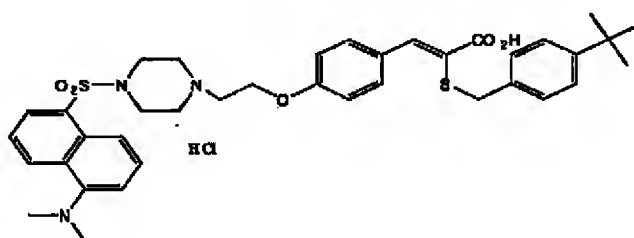
FAB (positive) : 645 (M+1)

融点: 125~129℃.

【0199】実施例26 (化合物26)

【0200】

【化35】



【0201】H-NMR (d-DMSO) : 1. 22 (9H, s), 2. 84 (6H, s), 2. 97-4. 33 (10H, m), 6. 94 (2H, d, J=7. 6 Hz), 7. 13 (2H, d, J=8. 3 Hz), 7. 26 (2H, d, J=8. 3 Hz), 7. 29 (2H, d, J=8. 3 Hz), 7. 61-7. 72 (5H, m), 8. 17 (1H, d, J=7. 1 Hz), 8. 3

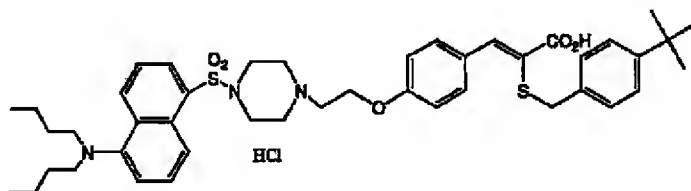
(1H, d, J=8. 8 Hz), 8. 57 (1H, d, J=8. 8 Hz), 13. 01 (1H, br)

性状: アモルファス.

【0202】実施例27 (化合物27)

【0203】

【化36】



【0204】H-NMR (d-DMSO) : 0. 81 (6H, t, J=7. 3 Hz), 1. 19-1. 27 (13H, m), 1. 39-1. 43 (4H, m), 3. 01-4. 35 (14H, m), 6. 95 (2H,

d, J=8. 5 Hz), 7. 13 (2H, d, J=8. 3 Hz), 7. 26 (2H, d, J=8. 3 Hz), 7. 41 (2H, d, J=7. 3 Hz), 7. 66-7. 72 (5H, m), 8. 15 (2H, d, J=7.

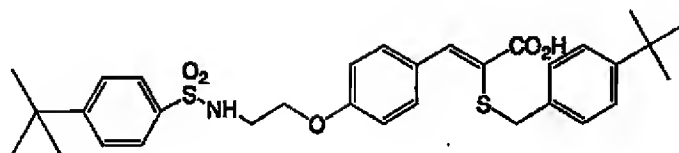
3 Hz), 8.31 (2H, d, $J=8.8$ Hz),
8.63 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 13.00
(1H, br)

融点: 104~109℃。

【0205】实施例28 (化合物28)

【0206】

【化37】



【0207】H-NMR (d-DMSO): 1.22 (9H, s), 1.23 (9H, s), 3.13-3.17 (2H, m), 3.95 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.03 (2H, s), 6.80 (2H, d, J=7.1 Hz), 7.14 (2H, d, J=6.6 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.58 (2H, dd, J=8.4 Hz, 1.7 Hz), 7.

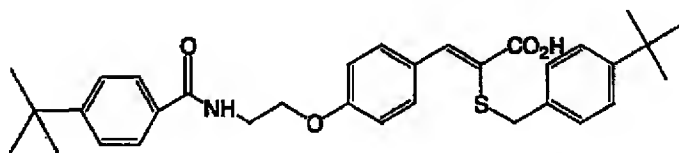
68-7.75 (5H, m), 7.89 (1H, t, J = 5.1 Hz), 12.96 (1H, br)

熔点: 167~170℃。

【0208】实施例29 (化合物29)

【0209】

【化38】



【0210】H-NMR (d-DMSO): 1.21 (9H, s), 1.29 (9H, s), 3.60-3.64 (2H, m), 4.02 (2H, s), 4.14 (2H, t, J=5.9Hz), 6.97 (2H, d, J=8.8Hz), 7.13 (2H, d, J=8.3Hz), 7.26 (2H, d, J=8.3Hz), 7.47 (2H, d, J=8.3Hz), 7.72 (2H,

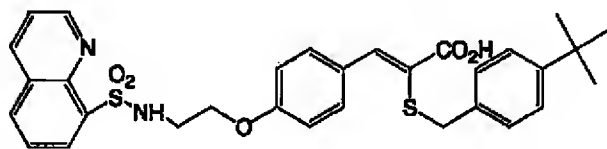
d, J=8.8Hz), 7.73 (1H, d, s),
7.79 (2H, d, J=8.3Hz), 8.62 (1
H, t, J=5.6Hz), 12.94 (1H, br)

性状：アモルファス。

【0211】实施例30（化合物30）

【0212】

【化39】



[0213] H-NMR (d-DMSO): 1.21 (9H, s), 3.24–3.27 (2H, m), 3.88 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 4.02 (2H, s), 6.54 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.15 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.41 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 7.55–7.73 (5H, m), 8.18 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.31 (1H, d,

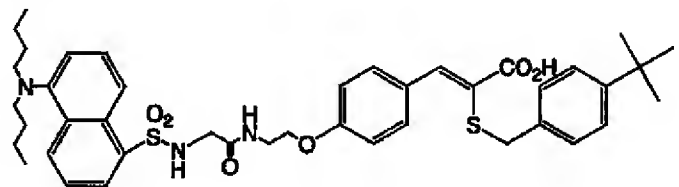
$J=7.0\text{ Hz}$), 8.40 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 9.02–9.04 (1H, m), 12.96 (1H, br)

熔点: 71~76℃.

【0214】实施例31 (化合物31)

【0215】

【化40】



【0216】H-NMR (d-DMSO) : 0.79 (6H, t, J=7.3Hz), 1.17-1.27 (13H, m), 1.34-1.42 (4H, m),

3.07 (4H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.27–3.31 (2H, m), 3.51 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.88 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$).

4.03 (2H, s), 6.90 (2H, d, J=8.8Hz), 7.14 (2H, d, J=8.3Hz), 7.26 (2H, d, J=8.3Hz), 7.36 (1H, d, J=7.1Hz), 7.55-7.62 (2H, m), 7.72 (2H, d, J=8.8Hz), 7.73 (1H, s), 8.01 (1H, t, J=5.6Hz), 8.10 (1H, dd, J=7.2Hz, 1.2Hz), 8.29 (1H, t, J=6.1H

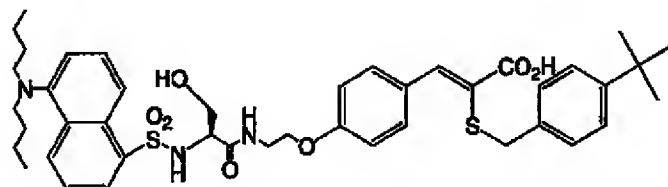
z), 8.33 (1H, d, J=8.5Hz), 8.51 (1H, d, J=8.5Hz), 12.95 (1H, br)

融点: 80-82℃.

【0217】実施例32 (化合物32)

【0218】

【化41】



【0219】H-NMR (d-DMSO): 0.76 (6H, t, J=7.3Hz), 1.16-1.23 (13H, m), 1.32-1.39 (4H, m), 3.02-3.13 (6H, m), 3.37-3.45 (2H, m), 3.65 (2H, t, J=6.1Hz), 3.76-3.81 (1H, m), 4.04 (2H, s), 4.91 (1H, t, J=5.6Hz), 6.84 (2H, d, J=8.8Hz), 7.15 (2H, d, J=8.3Hz), 7.27 (2H, d, J=8.3Hz), 7.33 (1H, d, J=7.3H

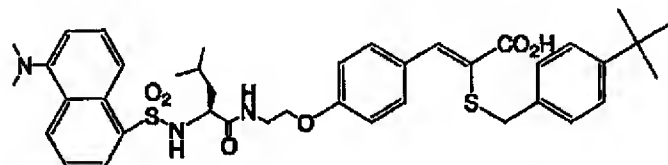
z), 7.50-7.60 (2H, m), 7.72 (2H, d, J=8.8Hz), 7.74 (1H, s), 7.92 (1H, t, J=5.6Hz), 8.12-8.17 (2H, m), 8.34 (1H, d, J=8.8Hz), 8.48 (1H, d, J=8.5Hz), 12.93 (1H, br)

性状: アモルファス.

【0220】実施例33 (化合物33)

【0221】

【化42】



【0222】H-NMR (d-DMSO): 0.45 (3H, d, J=6.3Hz), 0.66 (3H, d, J=6.3Hz), 1.15-1.38 (12H, m), 2.77 (6H, s), 3.06-3.12 (2H, m), 3.63-3.68 (3H, m), 4.04 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=9.0Hz), 7.15 (2H, d, J=8.3Hz), 7.20 (1H, d, J=7.1Hz), 7.26 (2H, d, J=8.3Hz), 7.50-7.56 (2H, m), 7.71 (2H, d, J=9.0Hz), 7.7

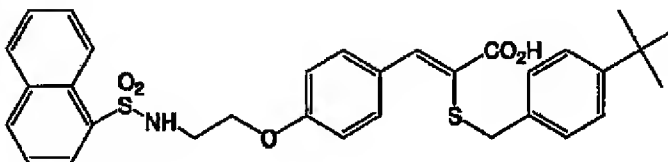
4 (1H, s), 7.98 (1H, t, J=5.6Hz), 8.11 (1H, dd, J=7.3Hz, 1.2Hz), 8.18 (1H, d, J=9.0Hz), 8.31 (1H, d, J=8.8Hz), 8.39 (1H, d, J=8.3Hz), 12.93 (1H, br)

融点: 80~85℃.

【0223】実施例34 (化合物34)

【0224】

【化43】



【0225】H-NMR (d-DMSO): 1.22 (9H, s), 3.17-3.21 (2H, m), 3.91 (2H, t, J=5.6Hz), 4.03 (2H, s), 6.65 (2H, d, J=9.0Hz), 7.14 (2H, d, J=8.3Hz), 7.27 (2H,

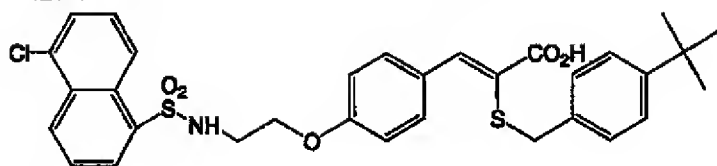
d, J=8.3Hz), 7.59-7.68 (5H, m), 7.70 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=7.8Hz), 8.14-8.19 (2H, m), 8.30 (1H, t, J=5.6Hz), 8.64 (1H, d, J=8.8Hz), 12.96 (1H, br)

熔点: 70~74℃。

【0226】实施例35 (化合物35)

【0227】

【化44】



[0228] ¹H-NMR (d-DMSO): 1.21 (9H, s), 3.20-3.24 (2H, m), 3.97 (2H, t, J=5.4 Hz), 4.02 (2H, s), 6.72 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.58-7.65 (3H, m), 7.67 (1H, s), 7.85 (1H, dd, J=7.6 Hz, 1.0 Hz), 7.99 (1H, d

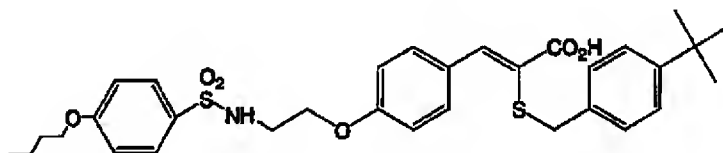
d, J=8.9 Hz, 1.7 Hz), 8.15-8.18 (2H, m), 8.31 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.54 (1H, d, J=1.7 Hz), 12.94 (1H, br)

融点: 71~75℃。

【0229】实施例36 (化合物36)

【0230】

【化45】



¹H-NMR (d-DMSO): 0.92 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.22 (9H, s), 1.38-1.47 (2H, m), 1.66-1.73 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.96 (2H, t, J=5.4 Hz), 4.01 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.03 (2H, s), 6.83 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.8 Hz).

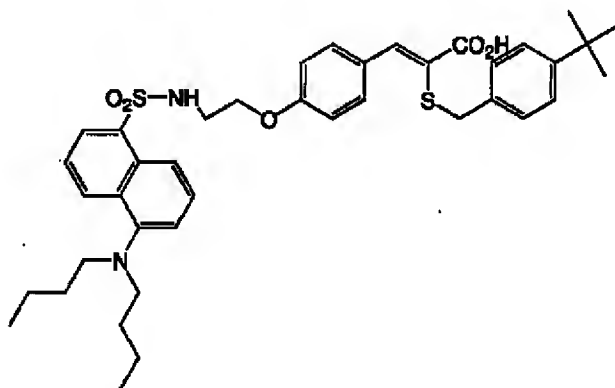
3Hz), 7.27 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
7.68–7.78 (6H, m), 12.94 (1H,
br)

熔点: 49~53°C.

【0232】实施例37 (化合物37)

【0233】

【化46】



[0234] H-NMR (d-DMSO): 0.83 (6H, t, J=7.3 Hz), 1.19-1.27 (4H, m), 1.22 (9H, s), 1.39-1.43 (4H, m), 3.05 (4H, t, J=7.3 Hz), 3.22-3.50 (3H, m), 3.88 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.03 (2H, s), 6.59 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.34 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.55-7.61 (5H, m), 8.11 (1H, d, J=0.9 Hz), 8.24 (1H, m),

8.33 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$)

融点:アモルファス。

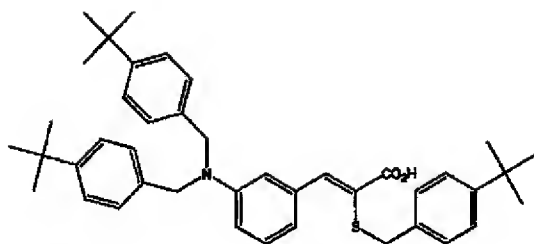
【0235】次に、B法による実施例を示す。

【0236】实施例38

3-[N, N-ジ(4-tert-ブチルベンジル)-3-アミノフェニル]-2-[(4-tert-ブチルフェニル)メチルチオ]-2-プロペン酸の合成(化合物38)

【0237】

【化47】



【0238】参考例2で得られたN, N-ジ(4-tert-ブチルベンジル)-3-アミノベンズアルデヒドの残渣4.0g、ローダニン1.9g(14.5ミリモル)、ピペリジン0.1ml及び酢酸0.1mlのエタノール50ml混合物を15時間加熱還流した。減圧濃縮後、ジエチルエーテル及びメタノールを加えると結晶析出し、濾取した。60℃で真空乾燥し、5-[N, N-ジ(4-tert-ブチルベンジル)-3-アミノフェニル]メチレン-2-チオキソ-1, 3-チアゾリジン-4-オンを2g得た。

【0239】ここで得られた5-[N, N-ジ(4-tert-ブチルベンジル)-3-アミノフェニル]メチレン-2-チオキソ-1, 3-チアゾリジン-4-オン(0.6g)及び4N水酸化ナトリウム5mlのテトラヒドロフラン5mlの混合物を100℃で2時間攪拌し、氷冷後、4-tert-ブチルベンジルプロミド0.4g(1.4ミリモル)を加え、室温で一時間攪拌した。氷冷下塩酸酸性とし、酢酸エチルで抽出した。この有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1及びn-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、n-ヘキサンと少量のエーテルで結晶析出させ、標記化合物0.1gを得た。物性値を以下に示す。
H-NMR(CDCl₃): 1.26(9H, s), 1.30(18H, s), 3.47(2H, s), 4.64(4H, s), 6.76-7.40(16H, m), 8.11(1H, s)

性状: アモルファス。

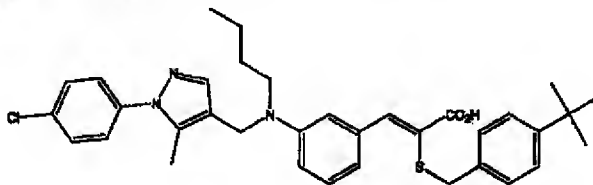
【0240】実施例38と同様に操作し、以下の実施例39~46に示す化合物39~46を得た。これらの化合物の物性値を以下に示す。

【0241】実施例39

3-[N-n-ブチル-N-[(1-(4-クロロフェニル)-5-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-3-アミノフェニル]-2-[(4-tert-ブチルフェニル)メチルチオ]-2-プロパノ酸の合成(化合物39)

【0242】

【化48】



【0243】3-アミノベンジルアルコール0.6g(4.5ミリモル)、参考例3で得られるアルデヒド1.0g(4.5ミリモル)及び酢酸0.2mlのエタノール50ml混合液に、氷冷下、シアノ水素化ホウ素ナトリウム0.34g(5.4ミリモル)を加え、室温で2時間攪拌した。次いで、n-ブチルアルコール5ml及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム0.34g(5.4ミリモル)を加え、2時間攪拌後、さらにn-ブチルアルコール5ml及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム0.34g(5.4ミリモル)を加え、室温で3時間攪拌した。減圧濃縮後、酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、[3-(n-ブチル[(1-(4-クロロフェニル)-5-メチルピラゾール-4-イル)メチル]アミノ)フェニル]メタン-1-オール(0.8

g)を得た。

【0244】次に[3-(n-ブチル[(1-(4-クロロフェニル)-5-メチルピラゾール-4-イル)メチル]アミノ)フェニル]メタン-1-オール0.8g及びトリエチルアミン0.87ml(6.3ミリモル)のジメチルスルホキシド10ml混合物に、氷冷下、三酸化硫黄ピリジン錯体1.0g(6.3ミリモル)のジメチルスルホキシド10ml混合物を加え、30分攪拌した。さらに、三酸化硫黄ピリジン錯体1.0g(6.3mmol)を加え、30分攪拌した。原料消失確認後、水を加え、酢酸エチル抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、3-(n-ブチル[(1-(4-クロロフェニル)-5-メチルピラゾール-4-イル)メチル]アミノ)ベンズアルデヒドを得た(0.5g)。

【0245】3-(n-ブチル{[1-(4-クロロフェニル)-5-メチルピラゾール-4-イル]メチル}アミノ)ベンズアルデヒドを実施例38と同様にローダニンとの反応、チオ-tert-ブチルベンジル化、アルカリ加水分解を順次行うことにより標記化合物(300mg)を得た。物性値を以下に示す。

H-NMR(CDC1₃): 0.92(3H, t, J=7Hz), 1.25(9H, s), 1.33(2H, m), 1.61(2H, m), 2.25(3H, s), 3.33(2H, m), 3.95(2H, s), 6.80(1H, brd, J=8Hz), 7.05-7.25(6H, m), 7.35-7.46(6H, m), 8.05(1H, s) FAB(positive): 603(M+1)

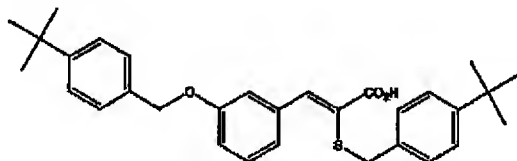
性状: アモルファス。

【0246】実施例38又は39と同様に操作し、以下の実施例40~46に示す化合物40~46を得た。これらの化合物の物性値を以下に示す。

【0247】実施例40(化合物40)

【0248】

【化49】



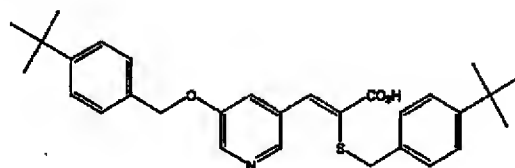
【0255】H-NMR(CDC1₃): 2.35(3H, s), 4.06(2H, s), 4.95(2H, s), 6.97(2H, d, J=9Hz), 7.30-7.54(13H, m), 7.71(1H, s), 7.86(2H, d, J=9Hz), 8.12(1H, s)

【0249】H-NMR(CDC1₃): 1.21(9H, s), 1.28(9H, s), 4.04(2H, s), 5.02(2H, s), 7.00(1H, brd, J=8Hz), 7.12-7.42(10H, m), 7.70(1H, s), 8.02(1H, s) 融点: 120~122℃。

【0250】実施例41(化合物41)

【0251】

【化50】



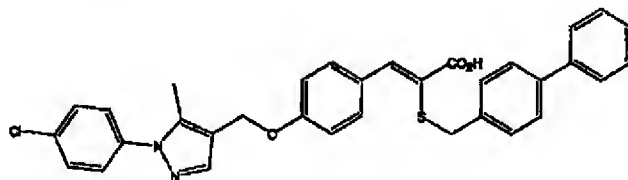
【0252】H-NMR(d-DMSO): 1.19(9H, s), 1.27(9H, s), 4.05(2H, s), 5.11(2H, s), 7.10(2H, d, J=9Hz), 7.24(2H, d, J=9Hz), 7.32-7.48(4H, m), 7.51(1H, s), 7.83(1H, brs), 8.30(2H, m)

融点: 90~93℃。

【0253】実施例42(化合物42)

【0254】

【化51】

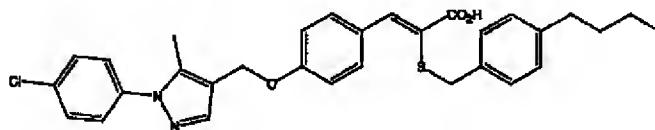


融点: 147~149℃。

【0256】実施例43(化合物43)

【0257】

【化52】



【0258】H-NMR(CDC1₃): 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.29(2H, m), 1.53(2H, m), 2.37(3H, m), 2.54(2H, m), 4.00(2H, s), 4.99(2H, s), 6.98(2H, d, J=9Hz), 7.05(2H, d, J=8Hz), 7.13(2H, d, J=8Hz), 7.41(2H, d, J=9Hz), 7.4

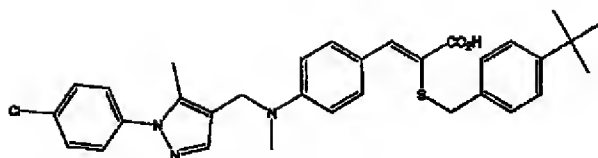
6(2H, d, J=9Hz), 7.72(1H, s), 7.80(2H, d, J=9Hz), 8.10(1H, s)

融点: 130~132℃。

【0259】実施例44(化合物44)

【0260】

【化53】



【0261】H-NMR (CDCl₃) : 1.26 (9H, s), 2.29 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.46 (2H, s), 6.78 (2H, d, J=9Hz), 7.19 (2H, d, J=8Hz), 7.26 (2H, d, J=8Hz), 7.38 (2H, d, J=9Hz), 7.44 (2H, d, J=9Hz), 7.48 (1H, s),

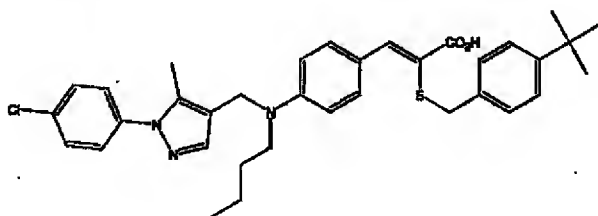
7.95 (2H, d, J=9Hz), 8.13 (1H, s)

性状: フォーム状。

【0262】実施例45 (化合物45)

【0263】

【化54】



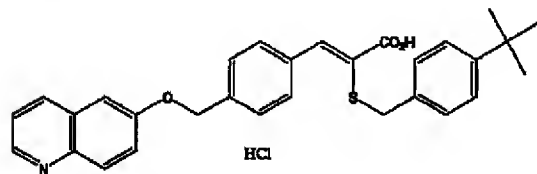
【0264】H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (3H, t, J=7Hz), 1.26 (9H, s), 1.38 (2H, m), 1.65 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.41 (2H, m), 3.95 (2H, s), 4.43 (2H, s), 6.71 (2H, d, J=9Hz), 7.19 (2H, d, J=8Hz), 7.26 (2H, d, J=8Hz), 7.39 (2H, d, J=8Hz), 7.43 (1H, s), 7.45 (2H, d, J=8Hz), 7.94 (2H, d, J=9Hz), 8.12 (1H, s)

性状: アモルファス。

【0265】実施例46 (化合物46)

【0266】

【化55】



【0267】H-NMR (DMSO) : 1.22 (9H, s), 4.05 (2H, s), 5.27 (2H, s), 7.13 (2H, d, J=8Hz), 7.26 (2H, d, J=8Hz), 7.49-7.57 (5H, m), 7.65 (2H, d, J=8Hz), 7.76 (1H, s), 8.0 (1H, d, J=8Hz), 8.35 (1H, d, J=8Hz), 8.8 (1H, d, J=8Hz), 13.2 (1H, br)

性状: アモルファス。

【0268】以下に、本発明化合物の薬理試験結果を示す。

す。

【0269】薬理試験例1

試験化合物のCdc25A脱リン酸化酵素に対する阻害活性について、当該酵素によるp-ニトロフェニルホスフェート (pNPP) のp-ニトロフェノールへの変換を測定する方法 (Tetrahedron Lett., 37, p8775 (1996)参照) により求めた。

【0270】すなわち、50mM NaCl及び5mMジチオスレイトール (DTT) を含む10mM HEPES緩衝液 (pH8.0) 中、種々の濃度に希釈された試験化合物の存在下、基質である50mM pNPPとCdc25A脱リン酸化酵素 (50mU/ml) を反応させた。反応を停止後、反応液の吸光度をOD415nmにて測定し、酵素阻害活性を算出した。結果を表1に示す。

【0271】また、Cdc25脱リン酸化酵素阻害作用を有することが知られている Dysidiolide 又はRK-682についても同様の実験を行い、阻害活性を比較した。

【0272】薬理試験例2

試験化合物の癌細胞に対する増殖抑制作用を決定するため、ヒトSBC-5肺癌株を用いたin vitro試験を行った。細胞培養用培地には牛胎児血清10%を含むRPMI-1640培地を用いた。増殖抑制作用の検定は、 1×10^3 個/mlの癌細胞を含む培地に試験化合物を加えて37℃で72時間、5%CO₂ 下で培養した後、Crystal violet 染色法により細胞数を測定し、対照群と比較した。結果を表1に示す。

【0273】

【表1】

Cdc25A 脱リン酸化酵素阻害活性 癌細胞増殖抑制活性		
化合物	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
化合物 3	3.8	18.0
化合物 16	6.6	36.0
化合物 27	13.0	9.0
化合物 31	2.4	12.0
化合物 35	7.6	28.0
化合物 37	2.3	5.9
Dysidiolide	35	5.0
RK-682	54	ND

ND:未測定

【0274】以上の結果から、本発明化合物が、癌細胞 いることが明らかである。
増殖抑制作用及び蛋白脱リン酸化酵素阻害活性に優れて

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テーム(参考)
A 6 1 K 31/4174		A 6 1 K 31/4174	
31/44		31/44	
31/4402		31/4402	
31/4406		31/4406	
31/47		31/47	
31/495		31/495	
A 6 1 P 35/00		A 6 1 P 35/00	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 0 7 D 213/30		C 0 7 D 213/30	
213/65		213/65	
215/20		215/20	
215/36		215/36	
231/12		231/12	C
233/60	1 0 1	233/60	1 0 1
295/22		295/22	A

(72)発明者	浅尾 哲次	F ターム(参考)	4C031 DA04 HA07
	埼玉県所沢市山口5063-1 48-2-504		4C055 AA01 BA01 BA02 BA06 BA16
(72)発明者	杉本 芳一		BB11 BB16 CA01 CA02 CA16
	埼玉県飯能市美杉台5-2-11-307		CB11 CB16 DA01
(72)発明者	山田 雄次		4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC28
	東京都東大和市南街3-41-11		BC41 BC42 BC50 MA01 NA14
			ZB26 ZB27
			4C206 AA01 AA02 AA03 JA23 MA01
			NA14 ZB26 ZB27
			4H006 AA01 AA03 AB28 TA04 TB53
			TC37